

健脾滋肾方联合常规治疗对脾肾两虚型系统性红斑狼疮血小板减少患者的临床疗效

李云飞, 黄传兵*, 庞利君, 李明, 尚双双
(安徽中医药大学第一附属医院, 安徽合肥 230031)

摘要: **目的** 探讨健脾滋肾方联合常规治疗对脾肾两虚型系统性红斑狼疮血小板减少患者的临床疗效。**方法** 62例患者随机分为对照组和观察组, 每组31例, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用健脾滋肾方, 疗程12周。检测临床疗效、中医证候评分、疾病活动度评分、血小板计数相关指标(PLT、PCT、PDW、MPV、P-LCR)、血小板相关免疫指标(TPO、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、抗ds-DNA抗体)、免疫球蛋白和补体(IgG、IgA、IgM、C3、C4)、炎症因子(CRP、ESR、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ)、CaMKK2 mRNA、Ca²⁺荧光强度、p-CaMKK2蛋白、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组PLT、PCT、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、C3、C4、IL-10升高($P<0.05$), PDW、MPV、P-LCR、TPO、CD8⁺、抗ds-DNA抗体、IgG、IgA、IgM(对照组除外)、中医证候评分、疾病活动度评分、ESR、CRP、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、Ca²⁺荧光强度、CaMKK2 mRNA、p-CaMKK2蛋白降低($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 健脾滋肾方联合常规治疗能安全有效地改善脾肾两虚型系统性红斑狼疮血小板减少患者的临床症状, 降低疾病高活动状态、机体内免疫风暴和炎症水平。

关键词: 健脾滋肾方; 常规治疗; 系统性红斑狼疮; 血小板减少; 脾肾两虚; Ca²⁺/CaMKK2信号通路

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)10-3518-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.052

系统性红斑狼疮是一种以多系统损伤为特征的自身免疫性疾病, 包括关节、皮肤、心脏、肺、肾脏、中枢神经系统和造血系统, 常见血液系统损害表现是免疫介导的血小板减少症, 发病率为10%~40%^[1], 其中5%~16%的患者可能合并血小板减少症^[2], 预后不佳, 死亡率较高^[3]。患者血小板减少大多与体内的自身抗体结合血小板壁特异性抗原, 从而引起免疫紊乱以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关, 并且T细胞介导的免疫功能异常与免疫性血小板减少的发病直接相关, 抗血小板抗体与调节性T细胞之间关系紧密^[4]。西医大多采用糖皮质激素和免疫抑制剂改善本病, 虽然可提升血小板数量, 但停药后复发率高, 也带来诸多副作用。因此, 从中医药入手拓宽系统性红斑狼疮血小板减少症的治疗思路, 具有重要意义。

黄传兵教授立足于新安医学“固本培元”理论^[5], 化裁四君子汤和六味地黄汤成健脾滋肾方, 以健脾滋肾为根本治法, 改善机体免疫平衡状态, 疗效显著^[6-8], 但其具体机制尚不明确, 可能与血小板内钙离子(Ca²⁺)超载结合

钙调蛋白依赖性蛋白激酶2(CaMKK2)介导的免疫失衡有关。研究表明, Ca²⁺/CaMKK2信号通路与系统性红斑狼疮血小板减少患者体内的免疫反应相关^[9], 而本研究探讨健脾滋肾方联合常规治疗对脾肾两虚型患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年10月至2023年10月就诊于安徽中医药大学一附院风湿免疫科的62例脾肾两虚型系统性红斑狼疮血小板减少患者, 随机数字表法分为对照组和观察组。其中, 对照组男性1例, 女性30例; 平均年龄(43.35±11.18)岁; 平均病程(106.58±66.83)月, 而观察组男性1例, 女性30例, 平均年龄(38.52±9.96)岁, 平均病程(102.52±56.51)月, 2组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(审查批准号2022AH-07)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医(系统性红斑狼疮) 参照文献[10]报道

收稿日期: 2025-06-30

基金项目: 2021年国家自然科学基金项目(82104782); 大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所专项资金资助项目(2023CXMMTCM015); 安徽省临床医学研究转化专项项目(202304295107020114, 202304295107020115)

作者简介: 李云飞(1998—), 女, 博士生, 医师, 从事中医药防治风湿免疫学研究。Tel: 18356969141, E-mail: 1427847657@qq.com

* **通信作者:** 黄传兵(1971—), 男, 博士, 主任医师, 从事中医药防治风湿免疫学研究。Tel: 13865922531, E-mail: chuanbinh@163.com

制定分类诊断标准，并经实验室检查支持。

1.2.2 中医（脾肾两虚型）以《实用中医风湿病学》^[11]及《系统性红斑狼疮中西医结合诊疗指南》为依据，主证神疲体倦，头晕耳鸣，面部少华，心悸短气，腰膝酸软；次证自汗，头晕眼花，纳差，便溏，具备1个主证和2个次证，结合舌淡红、苔薄白、脉细弱，即可辨证。

1.3 纳入、排除、脱落、剔除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 符合“1.2”项下诊断标准；(2) $2 \times 10^{10}/L < \text{血小板计数} < 1 \times 10^{11}/L$ ；(3) 系统性红斑狼疮疾病活动度指数 (SLEDAI) 5~10分；(4) 年龄18~60岁；(4) 近半年除口服羟氯喹+糖皮质激素以外，未使用其他类型免疫抑制剂和生物制剂；(5) 患者了解本研究，签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1) 对本研究药物过敏；(2) 合并其他结缔组织病、重症狼疮、药物性狼疮症候群；(3) 除系统性红斑狼疮引起血小板减少以外的其他血液系统疾病；(4) 妊娠期、哺乳期妇女或有生育计划的女性；(5) 患有肝炎、结核病；(6) 患有严重肝肾功能损伤；(7) 患有精神障碍类疾病、传染病；(8) 对口服药物依从性差。

1.3.3 脱落、剔除标准 (1) 对药物过敏或出现严重不良反应而无法接受；(2) 个人自主意识强烈，不听从管理，药物不规律服用或停止服用；(3) 因私人原因要求退出研究；(4) 失访。

1.4 治疗手段 对照组给予常规治疗，包括硫酸羟氯喹片（上海上药中西制药有限公司，国药准字 H19990263，0.1 g），每天1次，每次2粒；甲泼尼龙片（天津天药业股份有限公司，国药准字 H20020224，4 mg），每天2次，每次1粒，根据病情进行药量加减，疗程12周。

观察组在对照组基础上加用健脾滋肾方，组方药材黄芪、熟地黄、山药、麸炒白术、覆盆子、盐菟丝子、金樱子、茯苓（安徽中医药大学第一附属医院制剂中心，皖药制备字 Z20220041000，批号 20220823，10 g/袋），每天2次，每次1袋，疗程12周。

1.5 指标检测

1.5.1 血小板计数相关指标 抽取2组患者清晨空腹静脉血各5 mL，采用 Sysmex K-4500 全自动血液分析仪检测血小板计数 (PLT)、血小板压积 (PCT)、血小板分布宽度 (PDW)、平均血小板体积 (MPV)、大血小板比率 (P-LCR)。

1.5.2 血小板相关免疫指标 抽取2组患者清晨空腹静脉血各5 mL，采用酶联免疫吸附试验检测血清血小板生成素 (TPO) 水平，相关试剂盒由武汉基因美科技有限公司提供（批号 JGR2022-11），FACS-Canto 流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平，iFlash 3000-C 化学发光免疫分析仪检测抗 dsDNA 抗体 (ds-DNA) 水平。

1.5.3 免疫球蛋白、补体水平 抽取2组患者清晨空腹静脉血各5 mL，3 000 r/min 离心 10 min，采用 HITACHI7600-020 全自动生化分析仪检测免疫球蛋白 (Ig) G、IgA、

IgM、补体 3 (C3)、补体 4 (C4) 水平。

1.5.4 中医证候评分 主证根据无、轻度、中度、重度，分别计 0、2、4、6 分，次证分别计 0、1、2、3 分，总分即为中医证候评分。

1.5.5 疾病活动度评分 参照文献 [12] 报道，采用 SLEDAI 评分表。

1.5.6 炎症因子水平 抽取2组患者清晨空腹静脉血各5 mL，采用酶联免疫吸附试验检测 γ 干扰素 (IFN- γ)、白介素 6 (IL-6)、白介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平，相关试剂盒均购自武汉基因美科技有限公司（货号 JYM0540Mo、JYM0006Mo、JYM0012Mo、JYM0005Mo、JYM0218Mo，批号 20230225），魏式试验检测红细胞沉降率 (ESR)，HITACHI7600-020 型全自动生化分析仪检测 C 反应蛋白 (CRP) 水平。

1.5.7 Ca²⁺ 荧光强度 取 1×10^6 mL 血小板悬液 400 μ L，置于 EP 管中，加 2 μ L Fluo-3AM 染色液，使终浓度为 5 μ mol/L，37 $^{\circ}$ C 恒温水浴箱中孵育 30 min，反应结束后将样品移入流式管中，上流式细胞仪检测。

1.5.8 CaMKK2 mRNA 表达 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 试验。抽取2组患者全血，800 r/min 离心 10 min，取上清液，得到富含血小板的血浆，悬液采用 TRIzol 试验提取 RNA，在 RT 反应时，EP 管中去除基因组 DNA 反应，离心，PCR 仪中 42 $^{\circ}$ C 加热 2 min，冰浴 1 min，EP 管中加入反应液 (37 $^{\circ}$ C，15 min；85 $^{\circ}$ C，5 s)，取出，即 cDNA，-80 $^{\circ}$ C 保存。PCR 反应在 10 μ L 体系中进行，条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 1 min，95 $^{\circ}$ C 变性 20 s，60 $^{\circ}$ C 1 min，共 40 个循环。采用 Relative Quantification Study 分析结果，计算方法为 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ，包括扩增曲线、溶解曲线和相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	长度/bp	正向序列(5'→3')	反向序列(5'→3')
<i>β-actin</i>	120	AGTGTGACGTTGACATCCGT	TGCTAGGAGCCAGAGCAGTA
<i>CaMKK2</i>	103	GAAATTGGAAAGGCTCCTA	GTCGGATCAGCTTCTTTTG

1.5.9 p-CaMKK2 蛋白表达 采用蛋白印迹试验，提取血小板组织匀浆及蛋白，蛋白上样到 SDS-PAGE 胶加样孔内，80 V 电泳 1 h，转膜，封闭 2 h，一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜，二抗室温孵育 1.2 h，ECL 发光试剂盒来检测表达，相关抗体由英国 Abcam 公司提供（批号 AF09096152）。

1.5.10 不良反应发生率 治疗期间，记录胃肠道症状、恶心、呕吐、头晕、头痛等情况，计算其发生率，并监测肝肾功能（如谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐等）。

1.6 疗效评价 参照《中医病证诊断疗效标准》^[13]和文献 [14] 报道，(1) 显效，病情处于稳定状态，主证、次证缓解或次证基本消失，PLT 上升至正常范围内，SLEDAI 评分下降程度 > 治疗前的 2/3；(2) 有效，主证、次证有所好转，PLT 有所上升但 $< 1 \times 10^{11}/L$ ，SLEDAI 评分下降程度 > 治疗前的 1/3 但 $\leq 2/3$ ；(3) 无效，PLT 有所降低，各项症状无明显好转，甚至加重或死亡。总有效率 = [(显效例数 +

有效例数)/总例数] ×100%。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板计数相关指标 治疗后, 2 组 PLT、PCT 升高 (*P* < 0.05), PDW、MPV、P-LCR 降低 (*P* < 0.05), 以观察组更明显 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 2 组血小板计数相关指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	时间	PLT($\times 10^9$)/($1 \cdot L^{-1}$)	PCT/%	PDW/%	MPV/fL	P-LCR/%
对照组	治疗前	61.23 ± 10.08	0.11 ± 0.02	20.03 ± 2.43	11.78 ± 2.15	41.23 ± 8.21
	治疗后	84.45 ± 12.51 [#]	0.25 ± 0.05 [#]	15.22 ± 4.77 [#]	9.73 ± 1.17 [#]	25.46 ± 4.80 [#]
观察组	治疗前	65.16 ± 10.54	0.12 ± 0.03	21.25 ± 3.13	12.63 ± 2.38	40.17 ± 7.76
	治疗后	108.26 ± 15.39 ^{**}	0.28 ± 0.06 ^{**}	14.11 ± 2.01 ^{**}	9.12 ± 1.05 ^{**}	20.31 ± 5.13 ^{**}

注: 与同组治疗前比较, [#]*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^{*}*P* < 0.05。

2.2 血小板相关免疫指标 治疗后, 2 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高 (*P* < 0.05), TPO、CD8⁺、抗 ds-DNA 抗体降低 (*P* < 0.05), 以观察组更明显 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 2 组血小板相关免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	时间	TPO/(ng·mL ⁻¹)	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	抗 ds-DNA 抗体/(IU·mL ⁻¹)
对照组	治疗前	98.53 ± 21.36	40.85 ± 0.88	50.74 ± 1.73	0.81 ± 0.02	167.28 ± 31.02
	治疗后	85.94 ± 12.40 [#]	60.46 ± 1.17 [#]	28.73 ± 0.74 [#]	2.11 ± 0.06 [#]	131.23 ± 20.45 [#]
观察组	治疗前	100.24 ± 22.57	41.06 ± 0.91	51.01 ± 1.22	0.80 ± 0.02	165.53 ± 30.64
	治疗后	79.21 ± 11.48 ^{**}	65.77 ± 1.34 ^{**}	23.51 ± 0.68 ^{**}	2.80 ± 0.09 ^{**}	103.25 ± 18.27 ^{**}

注: 与同组治疗前比较, [#]*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^{*}*P* < 0.05。

2.3 免疫球蛋白、补体水平 治疗后, 2 组 IgG、IgA 降低 (*P* < 0.05); 观察组 IgM 降低 (*P* < 0.05), 并低于对照组 (*P* < 0.05), C3、C4 水平升高 (*P* < 0.05), 以观察组更明显 (*P* < 0.05), 见表 4。

表 4 2 组免疫球蛋白、补体水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	C3/(g·L ⁻¹)	C4/(g·L ⁻¹)
对照组	治疗前	21.15 ± 4.32	3.87 ± 0.71	2.56 ± 0.83	0.55 ± 0.06	0.08 ± 0.03
	治疗后	15.89 ± 3.75 [#]	1.68 ± 0.55 [#]	2.23 ± 0.67	1.22 ± 0.08 [#]	0.21 ± 0.05 [#]
观察组	治疗前	22.26 ± 5.10	4.08 ± 0.90	2.36 ± 0.73	0.56 ± 0.09	0.07 ± 0.01
	治疗后	11.23 ± 3.11 ^{**}	1.20 ± 0.41 ^{**}	1.72 ± 0.62 ^{**}	1.64 ± 0.13 ^{**}	0.29 ± 0.07 ^{**}

注: 与同组治疗前比较, [#]*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^{*}*P* < 0.05。

2.4 中医证候评分、疾病活动度评分 治疗后, 2 组中医证候评分、SLEDAI 评分降低 (*P* < 0.05), 以观察组更明显 (*P* < 0.05), 见表 5。

表 5 2 组中医证候评分、疾病活动度评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	时间	SLEDAI 评分/分	中医证候评分/分
对照组	治疗前	8.87 ± 2.14	18.04 ± 4.57
	治疗后	5.45 ± 0.99 [#]	10.51 ± 3.25 [#]
观察组	治疗前	9.42 ± 2.59	18.97 ± 4.62
	治疗后	3.61 ± 0.72 ^{**}	8.23 ± 2.21 ^{**}

注: 与同组治疗前比较, [#]*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^{*}*P* < 0.05。

2.5 炎症因子水平 治疗后, 2 组 IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、CRP 水平及 ESR 降低 (*P* < 0.05), IL-10 水平升高 (*P* < 0.05), 以观察组更明显 (*P* < 0.05), 见表 6。

表 6 2 组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照组	治疗前	24.12 ± 5.15	28.53 ± 10.14	27.74 ± 4.89	40.62 ± 12.75	70.29 ± 21.52	19.42 ± 6.15
	治疗后	14.56 ± 3.87 [#]	37.46 ± 8.96 [#]	20.77 ± 3.25 [#]	28.32 ± 8.23 [#]	40.45 ± 18.53 [#]	14.37 ± 3.32 [#]
观察组	治疗前	25.32 ± 4.88	30.72 ± 12.63	29.48 ± 4.97	43.25 ± 13.41	74.26 ± 22.34	20.17 ± 7.36
	治疗后	12.31 ± 3.32 ^{**}	43.57 ± 8.58 ^{**}	15.21 ± 2.97 ^{**}	20.11 ± 6.74 ^{**}	28.23 ± 10.24 ^{**}	10.22 ± 2.36 ^{**}

注: 与同组治疗前比较, [#]*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^{*}*P* < 0.05。

表 7 2 组临床疗效比较 [例 (%), *n* = 31]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	4(12.90)	17(54.84)	10(32.26)	21(67.74)
观察组	10(32.26)	18(58.06)	3(9.68)	28(90.32) [#]

注: 与对照组比较, [#]*P* < 0.05。

2.7 Ca²⁺ 荧光强度、CaMKK2 mRNA 相对表达 治疗后, 2 组 Ca²⁺ 荧光强度、CaMKK2 mRNA 表达降低 (*P* < 0.05), 以观察组更明显 (*P* < 0.05), 见表 8。

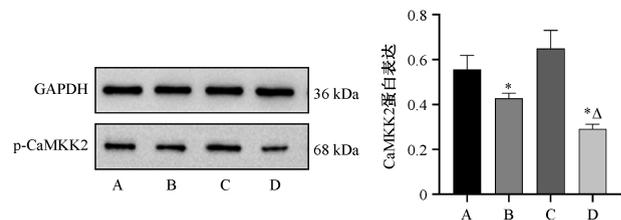
2.8 p-CaMKK2 蛋白表达 治疗后, 2 组 p-CaMKK2 蛋白表达降低 (*P* < 0.05), 以观察组更明显 (*P* < 0.05), 见图 1。

表8 2组Ca²⁺荧光强度、CaMKK2 mRNA表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=31$)

组别	时间	Ca ²⁺ 荧光强度	CaMKK2 mRNA
对照组	治疗前	1.265±0.244	1.288±0.214
	治疗后	0.973±0.18 [#]	1.020±0.116 [#]
观察组	治疗前	1.203±0.231	1.342±0.263
	治疗后	0.765±0.132 ^{#*}	0.667±0.058 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

另外,治疗前2组Ca²⁺荧光强度、CaMKK2 mRNA表达与PLT呈显著负相关($P<0.05$),见图2。



注:A为对照组治疗前,B为对照组治疗后,C为观察组治疗前,D为观察组治疗后。与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

图1 2组p-CaMKK2蛋白表达

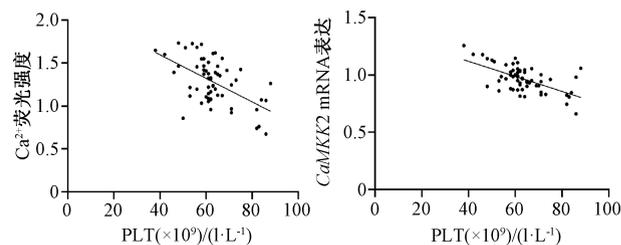


图2 Ca²⁺荧光强度、CaMKK2 mRNA表达与PLT相关性分析图

2.9 不良反应发生率 治疗期间,对照组出现1例肝肾功能损伤、1例消化道不良反应,观察组出现1例消化道不良反应,2组不良反应发生率(6.45%、3.22%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

系统性红斑狼疮血小板减少与自身免疫功能异常密切相关,T细胞异常,尤其是调节性T细胞异常对免疫性血小板减少的评估及预后具有重要意义^[15]。Ca²⁺可调节免疫细胞功能,血小板表面膜糖蛋白受体可诱发血小板活化,引起Ca²⁺内流,而M2型巨噬细胞可通过Ca²⁺/CaMKK2免疫通路向M1型转化,从而影响免疫反应^[16]。本研究显示,治疗前2组PLT降低,与Ca²⁺、CaMKK2 mRNA表达呈显著负相关。

系统性红斑狼疮发病以脾肾亏虚为本,瘀毒、痰浊为标,并贯穿整个病程。本研究以健脾滋肾方为主方,黄芪和熟地为君药,用以益气健脾、滋养肾精;白术、山药和菟丝子为臣药,增强脾胃功能,补肾益精;茯苓为佐药,发挥健脾利湿功效;同时加入金樱子和覆盆子,辅助君药发挥滋肾填精的作用。现代药理研究指出,黄芪能调节免疫并保护肾脏^[17];熟地黄有助于改善血三系减少,调节免

疫^[18];白术和茯苓与黄芪配伍能增强脾胃功能及免疫力^[19-20];金樱子、覆盆子和山药有免疫调节作用^[21-23];菟丝子提取物可调整T淋巴细胞亚群比例,升高血小板^[24]。

MPV、PDW、PCT等血小板参数能反映血小板活化情况,与炎症水平和疾病活动度相关^[25-26],而大血小板代谢、功能更活跃,P-LCR是机体对血小板减少的自身代偿^[27]。本研究显示,健脾滋肾方能明显改善系统性红斑狼疮血小板参数的相关指标,T细胞介导的免疫异常与疾病发病直接相关,淋巴细胞亚群对评价疗效及判断预后具有临床价值^[28-30]。TPO在促进血小板生成过程中存在抑制性反馈回路,即PLT与TPO量呈反比^[31-32],本研究显示,治疗后2组患者CD4⁺T细胞水平升高,TPO、CD8⁺T细胞水平及抗ds-DNA抗体降低,表明患者免疫状态明显改善,以观察组更明显,与上述研究结果相符。

免疫球蛋白是评价机体免疫水平的常用标志物(如IgM、IgA、IgG等),可诱发自身免疫反应,并大量消耗补体^[33]。本研究显示,治疗后IgG、IgM、IgA水平降低,C3、C4水平升高。机体免疫炎症大多与Th1/Th2细胞分化失衡有关,IFN- γ 能抑制Th2,促进Th1类细胞因子生成;IL-10可通过抑制促炎因子IL-6、IL-12产生,发挥免疫负调控作用^[34-35];TNF- α 兼具免疫防护与致炎作用^[36];血小板内Ca²⁺超载结合CaMKK2刺激T、B细胞活化,导致免疫失衡^[37]。本研究发现,健脾滋肾方可降低IL-6、IFN- γ 、TNF- α 水平,升高IL-10水平,减轻免疫炎症,并抑制Ca²⁺/CaMKK2信号通路相关表达。

综上所述,健脾滋肾方联合常规治疗能明显改善脾胃两虚型系统性红斑狼疮血小板减少患者血小板减少、疾病活动度、免疫炎症水平,其机制可能与抑制Ca²⁺/CaMKK2信号通路改善免疫有关。但本研究纳入样本量有限,后续将深入研究其具体机制,以期治疗系统性红斑狼疮血小板减少提供更科学的作用靶点和理论支撑。

参考文献:

- [1] Haukeland H, Moe S R, Brunborg C, et al. Sensitivity of classification criteria from time of diagnosis in an incident systemic lupus erythematosus cohort: a population-based study from Norway[J]. *RMD Open*, 2024, 10(3): e004395.
- [2] Kisaoglu H, Sener S, Demirbas K C, et al. Severe haematological involvement in children with systemic lupus erythematosus and clinical associations[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(4): 2153-2161.
- [3] Zhang Y P, Jiang N, Duan X W, et al. Risk prediction of new-onset thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter prospective cohort study based on Chinese SLE treatment and research group (CSTAR) registry[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 229.
- [4] 李明伟,刘玉,岳迎宾,等.淋巴细胞及其亚群、NK细胞与儿童原发性免疫性血小板减少症复发的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(16): 3054-3057; 3015.

- [5] 徐学河. 新安医学固本培元派养生思想研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [6] 李 明, 尚双双, 李云飞, 等. 芪黄健脾滋肾颗粒治疗脾胃亏虚型系统性红斑狼疮的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 370-373.
- [7] 汤忠富, 黄传兵, 程丽丽, 等. 芪黄健脾滋肾颗粒对系统性红斑狼疮患者疗效及 STAT3/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 118-125.
- [8] 周 倩, 谌 曦, 黄传兵, 等. 芪黄健脾滋肾颗粒对系统性红斑狼疮患者中性粒细胞/淋巴细胞、纤维蛋白原/前白蛋白的影响[J]. 山西中医药大学学报, 2023, 24(5): 525-529; 533.
- [9] Tokumitsu H, Sakagami H. Molecular mechanisms underlying Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase kinase signal transduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11025.
- [10] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(9): 1400-1412.
- [11] 王承德, 沈丕安, 胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [12] Gladman D D, Ibañez D, Urowitz M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(2): 377-379.
- [13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 20.
- [14] 季兰岚, 张卓莉. 欧洲抗风湿联盟发布系统性红斑狼疮新的管理指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(7): 500-502.
- [15] Stojkic I, Harper L, Coss S, et al. CAR T cell therapy for refractory pediatric systemic lupus erythematosus; a new era of hope? [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2024, 22(1): 72.
- [16] Racioppi L, Means A R. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2: roles in signaling and pathophysiology[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(38): 31658-31665.
- [17] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(15): 5057-5074.
- [18] 张登峰, 王泰愚, 王 响, 等. 地黄的临床应用及其用量探究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(9): 23-26.
- [19] 颜莉玫, 覃 婕, 黄万金. 白术的现代药理研究及其在功能性消化不良中的临床应用[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(16): 104-106; 113.
- [20] 左 军, 祁天立, 胡晓阳. 茯苓化学成分及现代药理研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(1): 110-114.
- [21] 武建发, 蒋汤轩, 李 蕾, 等. 金樱子植物化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(6): 54-63.
- [22] 潘 萍, 陈梦婷, 李翱翔, 等. 覆盆子化学成分、药理作用与临床运用研究进展[J]. 中国药师, 2024, 27(1): 155-170.
- [23] 范晓阳, 侯彦婕, 贾世艳, 等. 山药化学成分及皂苷类成分药理作用的研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(9): 79-84.
- [24] 陈鲁宁, 胡 扬, 辛国松, 等. 菟丝子化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测[J]. 中草药, 2024, 55(15): 5298-5314.
- [25] Dill V, Kirmes K, Han J Y, et al. Platelet mass cytometry reveals dysregulation of prothrombotic pathways in essential thrombocythemia[J]. *Platelets*, 2024, 35(1): 2358244.
- [26] Song Z H, Li H, Zhang J, et al. Platelet traits and sepsis risk and prognosis: a bidirectional two-sample mendelian randomization study[J]. *Shock*, 2025, 63(4): 520-526.
- [27] Petito E, Gresele P. Immune attack on megakaryocytes in immune thrombocytopenia[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024, 8(1): 102345.
- [28] Mingot-Castellano M E, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia; spanish ITP working group (GEPTI) [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20): 6422.
- [29] Ye Q D, Ying Q Q, Chen Y, et al. HLA-DRB5 promotes immune thrombocytopenia via activating CD8⁺ T cells[J]. *Open Med (Wars)*, 2024, 19(1): 20240955.
- [30] Žibřidová K, Souček O, Krčmová L K, et al. Lymphocyte subpopulations: a potential predictor of a response in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2304486.
- [31] Semple J W, Schifferli A, Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia: pathophysiology and impacts of romiplostim treatment[J]. *Blood Rev*, 2024, 67: 101222.
- [32] Gebetsberger J, Streif W, Dame C. Update on the use of thrombopoietin-receptor agonists in pediatrics[J]. *Hamostaseologie*, 2024, 44(4): 316-325.
- [33] 杨宇溪, 潘 丽, 潘宝龙, 等. 免疫球蛋白及补体检测在SLE诊断中的临床价值探讨[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(2): 84.
- [34] Zheng Y X, Ren Z L, Liu Y, et al. T cell interactions with microglia in immune-inflammatory processes of ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(5): 1277-1292.
- [35] Han L, Yan J H, Li T T, et al. Wutou decoction alleviates arthritis inflammation in CIA mice by regulating Treg cell stability and Treg/Th17 balance via the JAK2/STAT3 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118463.
- [36] Nii Otinkorang Ankrah J, Gylbagr F, Vicar E K, et al. T cells exhaustion, inflammatory and cellular activity markers in PBMCs predict treatment outcome in pulmonary tuberculosis patients[J]. *Cytokine*, 2024, 182: 156708.
- [37] Li S, Kong L, Meng Y, et al. Cytosolic DNA sensing by cGAS/STING promotes TRPV2-mediated Ca²⁺ release to protect stressed replication forks[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(4): 556-573; e7.